

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 121 223**

51 Int. Cl.⁶: C07D 401/06

A61K 31/405

C07D 209/10

C07D 401/04

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **9 924864.5**

86 Fecha de presentación : **09.08.94**

87 Número de publicación de la solicitud: **0 715 627**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **12.06.96**

54 Título: **Derivados de indol como antagonistas de tromboxano A2.**

30 Prioridad: **26.08.93 GB 9317764**

45 Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.11.98

45 Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.11.98

73 Titular/es:
**Pfizer Research and Development
Company, N.V./S.A.
La Touche House, International
Financial Services Centre
Dublin 1, IE**

72 Inventor/es: **Cross, Peter Edward;
Dack, Kevin Neil;
Dickinson, Roger Peter y
Steele, John**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. C/Panamá, 1 - 28036 Madrid

ES 2 121 223 T3

Los grupos alquilo y alcoxi que tienen tres o más átomos de carbono pueden ser de cadena lineal o cadena ramificada.

"Halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Los compuestos que contienen centros asimétricos pueden existir como enantiómeros y diastereoisómeros, y la invención incluye los isómeros individuales separados así como las mezclas de isómeros.

También están incluidos en la invención los derivados radiomarcados de los compuestos de fórmula (I) que sean adecuados para estudios biológicos.

La expresión "éster biolábil" en la definición anterior significa un éster farmacéuticamente aceptable y biológicamente degradable derivado de un compuesto de fórmula (I), que es un profármaco que, tras la administración a un animal o un ser humano, se convierte en el cuerpo en un compuesto de fórmula (I). En el caso de los compuestos de fórmula (I), tales profármacos de ésteres biolábiles son particularmente ventajosos para proporcionar compuestos de fórmula (I) adecuados para administración oral. El carácter adecuado de cualquier grupo particular formador de ésteres puede ser valorado mediante estudios convencionales de hidrólisis de enzimas en animales *in vivo* o *in vitro*. Por tanto, de forma deseable, para un efecto óptimo, el éster solamente debe ser hidrolizado después de que la absorción se complete. Consecuentemente, el éster debe ser resistente a la hidrólisis prematura por enzimas digestivos antes de la absorción, pero debe ser productivamente hidrolizado por, por ejemplo, la pared intestinal, el plasma o los enzimas del hígado. De esta forma, el ácido activo es liberado en la corriente sanguínea a continuación de la absorción oral del profármaco.

Los ésteres biolábiles adecuados pueden incluir ésteres alquíflicos, alcanoiloxialquíflicos, cicloalcanoiloxialquíflicos, aroiloxialquíflicos y alcoxicarboniloxialquíflicos, incluidos sus derivados sustituidos con cicloalquilo y arilo, ésteres aríflicos y ésteres cicloalquíflicos, en los que dichos grupos alquilo, alcanilo o alcoxi pueden contener de 1 a 8 átomos de carbono y pueden ser de cadena ramificada o cadena lineal, dichos grupos cicloalcanilo pueden contener de 3-7 átomos de carbono y dichos grupos cicloalquilo pueden contener de 3-7 átomos de carbono en los que los dos están opcionalmente benzo-condensados, y dichos grupos arilo y aroilo incluyen sistemas de fenilo, naftilo o indanilo sustituidos. Preferentemente, los ésteres biolábiles de la invención son ésteres alquíflicos de C₁-C₄. Más preferentemente, son ésteres metílicos, etílicos y t-butílicos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) son las formadas con bases que proporcionan sales no tóxicas. Ejemplos de las mismas incluyen las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos tales como las sales de sodio, potasio o calcio, y sales con aminas tal como dietilamina.

Un grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que R¹ es fenilo o piridilo opcionalmente sustituidos, R² es H, R³ es SO₂R⁴ en donde R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido, X es CH₂, m es 2, n es 0 ó 2 y (CH₂)_nNHR³ está unido en la posición 5.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que R¹ es piridilo, R² es H, R³ es SO₂R⁴ en donde R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido o R³ es COR⁴ en donde R⁴ es alquilo, X es CH₂, m es 2, n es 2 y (CH₂)_nNHR³ está unido en la posición 4.

Son particularmente preferidos los compuestos en los que R¹ es 4-fluoro, R² es H, R³ es 4-arisulfonilo, X es CH₂, m es 2, n es 0 y (CH₂)_nNHR³ está unido en la posición 5, o en los que R¹ es piridilo, R² es H, R³ es 3-metilbutanoilo, X es CH₂, m es 2, n es 2 y (CH₂)_nNHR³ está unido en la posición 4.

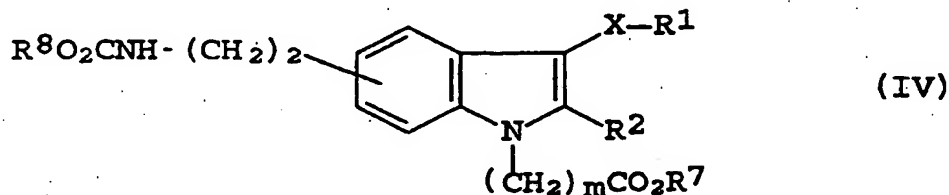
En otro aspecto, la presente invención proporciona procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I), sus ésteres biolábiles y sales farmacéuticamente aceptables.

En un procedimiento, los compuestos de fórmula (I) se obtienen por hidrólisis de sus precursores de ésteres alquíflicos inferiores de fórmula (II):

cloruro de metileno.

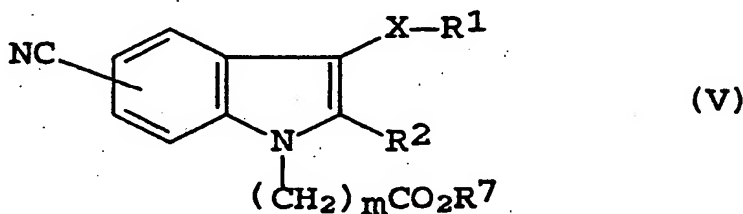
Los nuevos compuestos de fórmula (II) y (III) anteriores son en sí mismos parte de la presente invención.

Las aminas de fórmula (III) se pueden preparar por diferentes métodos, dependiendo del valor de n . Cuando $n = 2$, la amina se puede preparar mediante la desprotección de aminas a partir de un correspondiente carbamato de fórmula (IV):



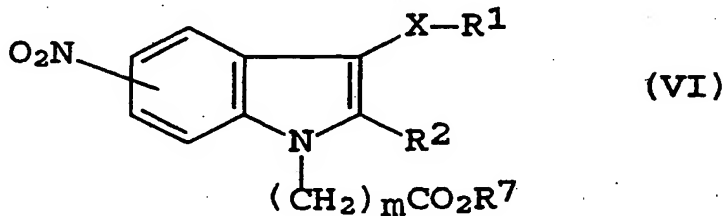
en la que R^1 , R^2 , R^7 , m y X son como se definieron anteriormente y R^8 es un grupo que puede ser selectivamente separado en presencia del grupo R^7 para proporcionar la amina requerida. Un grupo R^8 adecuado es bencilo, que puede ser separado mediante hidrogenación por transferencia catalítica usando formiato de amonio y un catalizador de paladio/carbono en un disolvente adecuado tal como una mezcla de metanol/tetrahidrofurano a la temperatura de reflujo. Alternativamente, este grupo bencilo puede ser separado por hidrogenación usando hidrógeno, a una presión de 1-5 atmósferas, en presencia de un catalizador de paladio/carbono y un disolvente tal como tetrahidrofurano, metanol o etanol a una temperatura desde temperatura ambiente a 50°C . Otro R^8 posible es t -butilo, que puede ser separado mediante reacción con un ácido tal como ácido clorhídrico o trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura de 0 a 20°C .

Cuando $n = 1$, la amina de fórmula (III) se puede preparar por reducción de un nitrilo de fórmula (V):



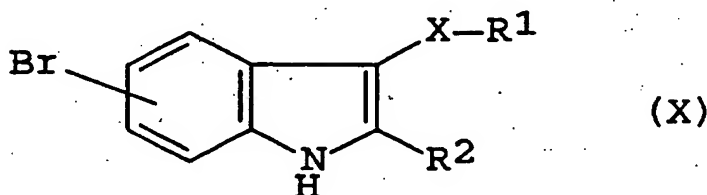
en la que R^1 , R^2 , R^7 , X y m son como se definieron anteriormente. Esta reacción se puede realizar por hidrogenación en presencia de un catalizador metálico tal como rodio/alúmina, preferentemente en presencia de amoníaco, o níquel-Raney, bajo las condiciones habituales para esta reacción. La reacción se puede llevar a cabo también por medio de diborano.

Cuando $n = 0$, las aminas deseadas de fórmula (III) se pueden preparar por reducción de los correspondientes compuestos nitro de fórmula (VI):



compuesto (IX) con un éster de fórmula $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{R}^7$, en la que Hal es cloro, bromo o yodo, en presencia de una base tal como hidruro de sodio en dimetilformamida como disolvente.

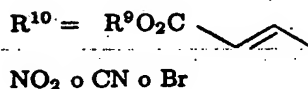
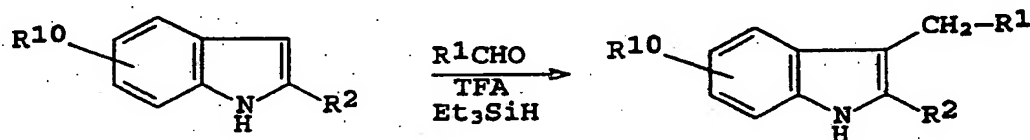
Cuando R^{10} es el grupo de éster acrílico $\text{R}^9\text{O}_2\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2$ el compuesto (IX) se puede obtener a partir de un bromoindol de fórmula (X):



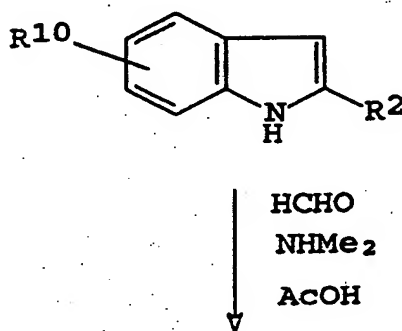
en la que R^1 , R^2 y X son como se definieron anteriormente, mediante una reacción de Heck con un éster acrílico apropiado en presencia de acetato de paladio (II), tri-*o*-tolilfosfina y una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como acrilonitrilo o dimetilformamida a una temperatura de 80 a 160°C.

Cuando R^{10} es CN, el compuesto (IX) se puede preparar a partir del compuesto (X) mediante la reacción de este último con un cianuro, tal como CuCN en un disolvente tal como dimetilformamida, dimetilacetamida o N-metilpirrolidona a la temperatura de reflujo.

Cuando se van a obtener los intermedios de indoles en los que X es CH_2 , R^2 es alquilo C_1-C_4 y R^1 no es 1-imidazolilo, los compuestos (IX ó X) en los que X es un enlace directo y R^1 es H, R^2 es alquilo C_1-C_4 , se pueden obtener mediante los métodos anteriormente descritos y posteriormente se pueden dejar reaccionar con un aldehído apropiado en presencia de ácido trifluoroacético y trietilsilano:



Cuando X es CH_2 y R^1 es un grupo 1-imidazolilo en el compuesto deseado, se puede usar la siguiente síntesis:



Como se mencionó anteriormente, los compuestos de la invención son capaces de antagonizar la acción de tromboxano A₂ y prostaglandina H₂ en el receptor de tromboxano A₂.

El tromboxano A₂ (TXA₂) es un prostanoide que se produce de forma natural, que se conoce que es un potente vasoconstrictor y agente de agregación plaquetaria. El TXA₂ se cree que está relacionado también con un cierto número de estados de enfermedad que incluyen aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad vascular periférica e infarto de miocardio. El TXA₂ actúa en el receptor de tromboxano A₂, en cuyo sitio pueden ser también agonistas otros prostanoideos, particularmente la prostaglandina H₂.

Los inhibidores de TXA₂-sintetasa evitan la formación de TXA₂ a partir del precursor PGH₂, que puede ser desviada para producir más del vasodilatador y agente antiagregación PGL₂. Sin embargo, un posible inconveniente con este tipo de agente es que el sustrato de PGH₂ acumulado puede activar el receptor de TXA₂, eliminando o anulando así parcialmente la ventaja de suprimir la formación de TXA₂. Además de ello, si la inhibición de TXA₂-sintetasa es incompleta, debe haber suficiente TXA₂ disponible para inducir alguna activación plaquetaria. Estos dos inconvenientes se pueden superar si está presente un antagonista de receptor de TXA₂ para bloquear la acción de cualquier TXA₂ o sustrato de PGH₂ acumulado. Se ha demostrado que la combinación de un antagonista de TXA₂ y un inhibidor de TXA₂-sintetasa produce un efecto sinérgico sobre la agregación plaquetaria *in vitro* (Watts et al., *Brit. J. Pharmacol.*, **102**, 497, 1991). Además, la administración de sulotroban antagonista de TXA₂ y el dazoxiben inhibidor de TXA₂-sintetasa a voluntarios humanos proporcionó una inhibición más fuerte de la agregación plaquetaria que cualquier agente solo (Gresele et al., *Clin. Invest.*, **80** 1435, 1987).

Por tanto, los compuestos de la invención son de utilidad particular cuando se usan en combinación con un inhibidor selectivo del enzima tromboxano-sintetasa, y las combinaciones resultantes encontrarán utilidad en los estados de enfermedad ya mencionados, así como en aquellos en los que puedan estar implicados como mediadores PGD₂ y PGF_{2α}, tal como diabetes, asma bronquial y otros estados inflamatorios.

Por tanto, la presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende como ingredientes activos un nuevo antagonista de receptor de TXA₂ de fórmula (I) como se definió con anterioridad y un inhibidor de TXA₂-sintetasa, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los inhibidores de TXA₂-sintetasa para su inclusión como ingredientes activos en la composición según la invención incluyen, por ejemplo, los siguientes compuestos conocidos:

- 1) ácido 4-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]benzoico (dazoxiben, R.P. Dickinson, et al, *J. Med. Chem.*, 1985, **28**, 1427-1432;
- 2) ácido 3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoico, (dazmegrel, R.P. Dickinson, et al, *J. Med. Chem.*, 1986, **29**, 342-346);
- 3) ácido 2-metil-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoico (patente europea 0054417);
- 4) ácido 3-metil-2-(3-piridilmetil)benzo[b]tiofeno-5-carboxílico, (documento UK-49.883, P.E. Cross, R.P. Dickinson, *Spec. Publ. Royal Soc. Chem.*, n° 50, pag. 268-285, 1984);
- 5) ácido 1,3-dimetil-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-indol-5-carboxílico, (R.P. Dickinson et al, *J. Med. Chem.*, 1986, **29**, 1643-1650);
- 6) un benzotiofeno, benzofurano o indol sustituido con carboxi, alcoxi inferior-carbonilo o carbamoilo, como se reivindica en la patente europea 0073663, ó el compuesto nuevo;
- 7) ácido 2-metil-3-(3-piridil)-1H-indol-1-pentanoico; o cualquier otro inhibidor de tromboxano-sintetasa que actúe de una manera sinérgica y sea químicamente compatible con los nuevos compuestos de fórmula (I).

Muchos de los compuestos de la invención inhiben también el enzima tromboxano-sintetasa además de su acción como antagonistas de receptores de tromboxano. Por lo tanto, tales compuestos pueden ser eficaces en ausencia de un inhibidor adicional de tromboxano-sintetasa. La actividad biológica de los compuestos de la invención se puede demostrar usando los siguientes procedimientos de ensayo *in vitro* e *in vivo*.

que contengan agentes aromáticos o colorantes. Se pueden inyectar por vía parenteral, por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea. Para administración parenteral, se usan de la mejor manera en la forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa, para hacer la solución isotónica con la sangre.

Por tanto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster biolábil farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona también un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster biolábil farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de estas entidades, para ser usada en medicina.

La invención incluye adicionalmente el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster biolábil farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de estados de enfermedad en los que el tromboxano A_2 es un agente causante.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para tratar prevenir estados de enfermedad en los que el tromboxano A_2 es un agente causante en un mamífero (incluido un ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster biolábil farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención incluye también cualesquiera nuevos intermedios descritos en la presente memoria descriptiva.

La síntesis de los compuestos de la invención y los intermedios para ser usados en su preparación se ilustran mediante los siguientes Ejemplos y Preparaciones. La pureza de los compuestos se verificó rutinariamente mediante cromatografía de capa fina (TLC) usando placas Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ y los siguientes sistemas disolventes (SS):

1. Diclorometano;
2. Diclorometano:metanol, 95:5;
3. Diclorometano:metanol:amoníaco 0,880, 90:10:1;
4. Tolueno:diethylamina, 9:1;
5. Diclorometano:metanol:amoníaco 0,880, 100:20:1;
6. Diclorometano:etanol:amoníaco, 98:2:0,2;
7. Diclorometano:etanol:amoníaco, 90:10:1;

Se registraron espectros de resonancia magnética nuclear H^1 (RMN) usando un espectrómetro Nicolet QE-300 o bien Bruker AC-300 y fueron en todos los casos congruentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos se proporcionan en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para la designación de los picos principales: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete y br, ancho.

Ejemplo 1

5-[2-[[[4-Fluorofenil]sulfonil]amino]etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo

Se añadió cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (0,346 g) por partes a una solución agitada de 5-(2-aminoetil)-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo (0,50 g) y trietilamina (0,33 g) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos y seguidamente se lavó con agua y se secó ($MgSO_4$). El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (50:1) como eluyente. Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma (0,59 g). Encontrado: C, 62,89; H, 5,22; N, 8,15. $C_{26}H_{26}FN_3O_4S$ requiere: C, 63,01; H, 5,23; N, 8,48 %.

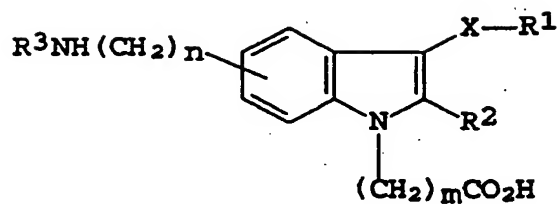
(Cont.)

Ej.	R ¹	R ²	posición de R ³ NH- (CH ₂) _n	R ³	R ⁷	n	m	x	Disolvente básico	p.f. °C	Datos analíticos
8	3-piri- dilo	H	5	4-fluoro- fenilsul- fonilo	Me	0	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	Espuma	Encontrado: C,61,66; H,4,63; N,8,95; C ₂₄ H ₂₂ FN ₃ O ₄ S requiere: C,61,65; H,4,74; N,8,99%.
9	3-piri- dilo	H	5	4-fluoro- fenilsul- fonilo	Me	0	3	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	Espuma	Encontrado: C,63,01; H,5,35; N,8,32; C ₂₆ H ₂₆ FN ₃ O ₄ S requiere: C,63,01; H,5,29; N,8,48%.
10	1-imí- dazo- lilo	Me	5	4-fluoro- fenilsul- fonilo	Me	2	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , piridina	Espuma	R _f 0,55 (SS3) δ (CDCl ₃): 2,47(3H,s), 2,74-2,87(4H,m), 3,24 (2H,m), 3,69(3H,s), 4,43(2H,t), 4,62(1H,t), 5,20(2H,s), 6,86(1H,s), 6,92(1H,dd), 7,02(1H,s), 7,05-7,15(3H,m), 7,23 (1H,d), 7,49(1H,s), 7,77(2H,m).
11	1-imí- zoda- lilo	Me	4	4-fluoro- fenilsul- fonilo	Me	2	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , DMAP	Espuma	Encontrado: C,59,98; H,5,53; N,10,94; C ₂₅ H ₂₇ FN ₄ O ₄ S requiere: C,60,22; H,5,46; N,11,24%.
12	3-piri- dilo	H	5	metilsul- fonilo	Me	2	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	Goma	Encontrado: C,59,37; H,5,89; N,9,71; C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₄ S-0,1CH ₂ Cl ₂ requiere: C,59,77; H,5,99; N,9,91%.
13	3-piri- dilo	H	5	dimeti- lamino- sulfonilo	Me	2	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , DMAP/ Et ₃ N (1,5:1)	Goma	R _f 0,6(SS3) δ (CDCl ₃): 2,75(6H,s), 2,82(2H,t), 2,94(2H,t), 3,34(2H,m), 3,67(3H,s), 4,08(2H,s), 4,14(1H,t), 4,42(2H,t), 6,87(1H,s), 7,08(1H,d), 7,20-7,24 (1H,m), 7,29-7,32(2H, m), 7,55(1H,d), 8,46 (1H,d), 8,60(1H,s).

ES 2 121 223 T3

(Cont.)

Ej.	R ¹	R ²	posición de R ³ NH- (CH ₂) _n	R ³	R ⁷	n	m	x	Disolvente básico	p.f. °C	Datos analíticos
19	3-piridilo	Me	5	4-yodo- fenilsul- fonilo	Me	2	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	Espuma	Encontrado: C,52,89; H,4,55; N,6,75; C ₂₇ H ₂₈ IN ₃ O ₄ S requiere: C,52,51; H,4,57; N,6,81%.
20	3-piridilo	Me	5	5-trifluo- rofome- tilfenil- sulfonilo	Me	2	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	Espuma	Encontrado: C,59,99; H,5,09; N,7,34; C ₂₈ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₄ S requiere: C,60,09; H,5,04; N,7,51%.
21	3-piridilo	Me	4	4-fluoro- fenilsul- fonilo	Me	2	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	Goma	R _f 0,7(SS3) δ (CDCl ₃): 2,35(3H,s), 2,76(2H,t), 2,89(2H,t), 3,05(2H,m), 3,68(3H,s), 4,14(2H,s), 4,39-4,48 (3H,m), 6,70(1H,d), 7,05-7,12(4H,m), 7,20- 7,26(2H,m), 7,68-7,72 (2H,m), 8,33-8,38 (2H,m).
22	H	H	5	4-cloro- fenilsul- fonilo	Me	0	2	enlace directo	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	Goma	Encontrado: C,55,21H, H,4,36; N,6,74; C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₄ S requiere: C,55,04; H,4,36; N,7,13%.
23	H	H	5	4-fluoro- fenilsul- fonilo	Me	0	2	enlace directo	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	Goma	Encontrado: C,57,41; H,4,61; N,7,32; C ₁₈ H ₁₇ FN ₂ O ₄ S requiere: C,57,44; H,4,55; N,7,44%.
24	4-fluo- rofe- nilo	5	5	fenilsul- fonilo	Me	0	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	109- 112	Encontrado: C,64,65; H,5,05; N,5,91; C ₂₅ H ₂₃ FN ₂ O ₄ S requiere: C,64,36; H,4,97; N,6,00%.
25	4-fluo- rofe- nilo	5	5	4-trifluo- ro-metil- fenil- sulfonilo	Me	0	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	100-103	Encontrado: C,58,30; H,4,09; N,5,38; C ₂₆ H ₂₂ F ₄ N ₂ O ₄ S requiere: C,58,42; H,4,15; N,5,24%.



Ej.	R ¹	R ²	posición de R ³ NH- (CH ₂) _n	R ³	n	m	x	p.f. °C	Datos analíticos
30	1-imida- zolilo	H	5	4-fluorofenil- sulfonilo	0	2	CH ₂	208- 210	Encontrado: C,57,47; H,4,15; N,12,60; C ₂₁ H ₁₉ FN ₄ O ₄ S requiere: C,57,00; H,4,33; N,12,66%.
31	1-imida- zolilo	Me	5	4-fluorofenil- sulfonilo	0	2	CH ₂	Espuma	R _f 0,1 (SS3) δ (CDCl ₃): 2,44(3H,s), 2,60(2H,t), 4,27(2H,t), 5,19(2H,s), 6,77(1H,d), 6,82(1H,s), 6,89(1H,s), 7,18(1H,s), 7,29-7,33 (3H,m), 7,58(1H,s), 7,66-7,70(2H,m), 9,97(1H,s).
32	4-fluoro- fenilo	H	5	4-fluorofenil- sulfonilo	0	2	CH ₂	185- 1880	Encontrado: C,60,78; H,4,19; N,5,74; C ₂₄ H ₂₀ F ₂ N ₂ O ₄ S requiere: C,61,27; H,4,28; N,5,75%.
33	4-fluoro- fenilo	H	5	4-clorofenil- sulfonilo	0	2	CH ₂	144- 147	Encontrado: C,59,33; H,3,93; N,5,55; C ₂₄ H ₂₀ ClFN ₂ O ₄ S requiere: C,59,20; H,4,14; N,5,75%.
34	3-piri- dilo	H	5	4-clorofenil- sulfonilo	0	2	enlace directo	235- 237	Encontrado: C,58,28; H,3,71; N,9,04; C ₂₂ H ₁₈ ClN ₃ O ₄ S requiere: C,57,95%; H,3,98; N,9,22%.
35	3-piri- dilo	H	5	4-clorofenil- sulfonilo	0	2	enlace directo	199- 201	Encontrado: C,58,63; H,4,16; N,8,81; C ₂₃ H ₂₀ ClN ₃ O ₄ S requiere: C,58,78; H,4,29; N,8,94%.

(Cont.)

Ej.	R ¹	R ²	posición de R ³ NH- (CH ₂) _n	R ³	n	m	x	p.f. °C	Datos analíticos
43	3-piridilo	H	5	ciclopropil- acetilo	2	2	CH ₂	159-161	Encontrado: C,71,17; H,6,72; N,9,89; C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃ requiere: C,71,08; H,6,71; N,10,36%.
44	3-piridilo	H	4	4-fluorofenil- sulfonilo	2	2	CH ₂	93-95	Encontrado: C,62,20; H,50,00; N,8,76; C ₂₅ H ₂₄ FN ₃ O ₄ S requiere: C,62,35; H,5,02; N,8,73%.
45	3-piridilo	H	4	dimetilamino- sulfonilo	2	2	CH ₂	179-181	Encontrado: C,58,96; H,6,00; N,12,56; C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₄ S requiere: C,58,58; H,6,09; N,13,02%.
46	3-piridilo	H	4	3-metil- butanoilo	2	2	CH ₂	195-196	Encontrado: C,70,97; H,7,11; N,10,26; C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₃ requiere: C,70,73; H,7,17; N,10,31%.
47	3-piridilo	H	5	4-fluorofenil- sulfonilo	2	2	CH ₂	197-199	Encontrado: C,62,49; H,5,07; N,8,15; C ₂₆ H ₂₆ FN ₃ O ₄ S requiere: C,63,01; H,5,29; N,8,48%.
48	3-piridilo	Me	5	4-yodofenil- sulfonilo	2	2	CH ₂	173-176	Encontrado: C,52,02; H,4,27; N,6,81; C ₂₆ H ₂₆ IN ₃ O ₄ S requiere: C,51,74; H,4,34; N,6,96%.
49	3-piridilo	Me	5	4-trifluoro- metilfenil- sulfonilo	2	2	CH ₂	185-187	Encontrado: C,59,51; H,4,84; N,7,53; C ₂₇ H ₂₆ F ₃ NO ₄ S requiere: C,59,44; H,4,80; N,7,70%.
50	3-piridilo	Me	4	4-fluorofenil- sulfonilo	2	2	CH ₂	218-220	Encontrado: C,63,07; H,5,19; N,8,38; C ₂₆ H ₂₆ FN ₃ O ₄ S requiere: C,63,01; H,5,29; N,8,38%.

ES 2 121 223 T3

δ (DMSO d_4): 1,96(3H,s), 2,25(3H,s), ca 2,48(2H,t), 4,20(2H,t), 6,70(1H,d), 6,98(1H,s), 7,15(1H,d), 7,26(2H,m), 7,66(2H,m), 9,71(1H,s).

Ejemplo 58

Cápsulas farmacéuticas

	mg/cápsula
Antagonista de tromboxano A_2	50,0
Inhibidor de tromboxano-sintetasa	150,0
Almidón	49,0
Estearato de magnesio BP	1,0
	250 mg

El antagonista de tromboxano A_2 y el inhibidor de tromboxano-sintetasa se tamizan y se mezclan con el almidón y los excipientes. La mezcla se introduce en cápsulas de gelatina dura tamaño n° 2, usando los dispositivos adecuados.

Se pueden preparar cápsulas de otras resistencias o con diferentes relaciones de ingredientes activos de una manera similar.

En lo que se refiere a la toxicidad, los compuestos de los Ejemplos 33, 41, 42, 46 y 49 se administran cada uno hasta un valor agudo a perros a dosis hasta 10 mg/kg por vía oral. No se observaron signos de toxicidad.

Preparación 1

3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol

Una mezcla de N,N-dimetil-5-nitro-1H-indol-3-metanamina (*J. Med. Chem.*, 9, 140, (1966)) (9,10 g) e imidazol (2,96 g) en xileno (120 ml) se calentó bajo reflujo durante 2,5 horas y seguidamente se enfrió. El sólido se separó por filtración, se lavó con éter y se secó para proporcionar el compuesto del título (9,40 g), p.f. 230-232°C (en acetato de etilo/metanol). Encontrado: C, 59,85; H, 4,39; N, 22,80. $C_{12}H_{10}N_4O_2$ requiere: C, 59,50; H, 4,16; N, 23,13%.

Preparación 2

3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-5-nitro-1H-indol

El tratamiento de 2,N,N-trimetil-5-nitro-1H-indol-metanamina (*J. Org. Chem.*, 28, 2921 (1963)) (5,60 g) con imidazol (1,90 g) en xileno (100 ml) según el método de la Preparación 1 proporcionó el compuesto del título (5,50 g), p.f. 240-242°C. Encontrado: C, 61,02; H, 4,41; N, 21,68. $C_{13}H_{12}N_4O_2$ requiere: C, 60,92; H, 4,72; N, 21,87%.

Preparación 3

5-Nitro-3-(3-piridilmetil)-1H-indol

a) 3-(3-Piridil)propanal

Se añadió dimetilsulfóxido (18,9 ml) en diclorometano seco (120 ml) durante 20 minutos a una solución agitada de cloruro de oxalilo (11,55 ml) en diclorometano seco (225 ml) a -70°C. La mezcla se agitó a -70°C durante 10 minutos y seguidamente se añadió una solución de 3-(3-piridil)propanol (16,56 g) en diclorometano seco (120 ml) con agitación durante 20 minutos. La agitación se continuó a -70°C durante 20 minutos adicionales y seguidamente se añadió gota a gota trietilamina (50,55 ml) y la temperatura se dejó elevar a temperatura ambiente. Se añadió agua (200 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se destiló para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (8,80 g), p.e. 88-92°C a 0,3 mm, R_f 0,15 (SS2).

Preparación 5

3-(4-Fluorofenilmetil)-5-nitro-1H-indol

a) 3-(4-Fluorofenil)propanal

Se añadió gota a gota hidruro de di-isobutilaluminio (75 ml de una solución 1,0 M en tolueno) a una solución agitada de (4-fluorofenil)propanoato de etilo (*J. Org. Chem.*, 31, 1524 (1966)) (11,84 g) en tolueno (130 ml) a -70°C. La solución se agitó a -70°C durante 90 minutos, seguidamente se añadieron gota a gota aproximadamente 100 ml de solución al 15 % de cloruro de amonio y la temperatura se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para proporcionar un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice. Una elución con diclorometano/hexano (3:1) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (7,05 g), R_f 0,7 (SS1).

δ (CDCl_3): 2,77(2H,t), 2,93(2H,t), 6,94-7,00(2H,m), 7,13-7,17(2H,m), 9,81(1H,s).

b) 3-(4-Fluorofenil)propanal-4-nitrofenilhidrazona

Una solución de 3-(4-fluorofenil)propanal (7,0 g) en éter (50 ml) se añadió a una suspensión agitada de 4-nitrofenilhidrazina (7,0 g) en éter (150 ml) y a continuación suficiente acetato de etilo para conseguir una solución transparente. La solución se filtró y se evaporó y el residuo se cristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (5,48 g), p.f. 125-127°C. Encontrado: C, 62,81; H, 4,87; N, 14,44. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_2$ requiere: C, 62,71; H, 4,91; N, 14,63 %.

La evaporación del filtrado y la trituración del residuo con hexano proporcionó 5,39 g adicionales de compuesto del título puro, suficientes para una reacción adicional.

c) 3-(4-Fluorofenilmetil)-5-nitro-1H-indol

La hidrazona anterior (10,5 g) se añadió por partes a una mezcla agitada de poli(ácido fosfórico) (45 g) y tolueno (120 ml) a 40°C. La mezcla resultante se agitó a 105-110°C durante 75 minutos y seguidamente se enfrió. La capa de tolueno se separó por decantación y el residuo se vertió en agua. La mezcla se extrajo dos veces con tolueno y todas las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y se secaron (Na_2SO_4). La evaporación del disolvente proporcionó un sólido que se cristalizó en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2,20 g), p.f. 142-144°C. Encontrado: C, 66,44; H, 3,68; N, 10,00. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_2$ requiere: C, 66,66; H, 4,10; N, 10,37 %.

Preparación 6

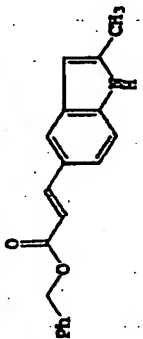
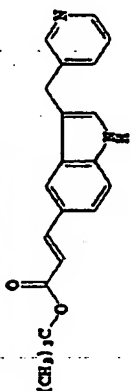
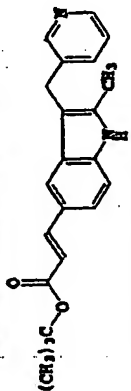
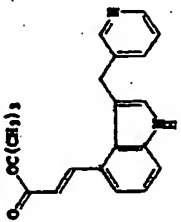
5-Bromo-3-(3-piridilmetil)-1H-indol

Se añadió yoduro de metil-magnesio (4,0 ml de solución 3 M en éter) durante 5 minutos a una solución agitada de 5-bromo-1H-indol (1,96 g) en tetrahidrofurano seco (25 ml) a 0°C y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Separadamente, se preparó una solución de 3-(clorometil)piridina dividiendo en partes hidrócloruro de 3-(clorometil)piridina (1,97 g) entre agua y diclorometano, añadiendo seguidamente gota a gota trietilamina con agitación, hasta que el pH de la capa acuosa fue > 7. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron hasta aproximadamente 25 ml. La solución se secó durante 20 minutos adicionales mediante la adición de tamices moleculares de 3 Å. Seguidamente se añadió gota a gota con agitación a la suspensión del reactivo de indol-Grignard. La mezcla se calentó a 75°C durante 2 horas con agitación y seguidamente se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió una solución de cloruro de amonio (1,0 g) en agua (30 ml) con agitación y la mezcla resultante se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (50:1) como eluyente. La impureza se eluyó primero y seguidamente el producto puro. Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron y el residuo se cristalizó en éter para proporcionar el compuesto del título (0,798 g), p.f. 126-128°C. Encontrado: C, 58,76; H, 3,92; N, 9,67. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2$ requiere: C, 58,55; H, 3,86; N, 9,76 %.

Preparación 7

4-Bromo-3-(3-piridilmetil)-1H-indol

El tratamiento de 4-bromo-1H-indol (*J. Org. Chem.*, 48, 2066 (1983)) (16,95 g) con bromuro de

Estructura	p.f. °C	Datos analíticos
	139-141	Encontrado: C, 77,74; H, 5,92; N, 4,52; C ₁₉ H ₁₇ N ₂ requiere: C, 78,33; H, 5,88; N, 4,81%.
	160-161	Encontrado: C, 75,47; H, 6,46; N, 8,33; C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ requiere: C, 75,42; H, 6,63; N, 8,38%.
	121-124	Encontrado: C, 75,53; H, 6,87; N, 8,12; C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂ requiere: C, 75,83; H, 6,94; N, 8,04%.
	146-148	Encontrado: C, 75,12; H, 6,40; N, 8,29; C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ requiere: C, 75,42; H, 6,63; N, 8,38%.

ES 2 121 223 T3

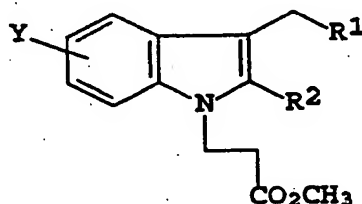
(3,85 g), p.f. 207-208,5°C. Encontrado: C, 74,48; H, 5,64; N, 11,31. $C_{23}H_{21}N_3O_2$ requiere: C, 74,37; H, 5,70; N, 11,32%.

Preparación 16

5-Nitro-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo

Se añadió hidróxido de benciltrimetilamonio (0,8 ml de solución al 40 % en metanol) a una mezcla agitada de 5-nitro-3-(3-piridilmetil)-1H-indol (7,34 g) y acrilato de metilo (3,0 g) en dioxano (140 ml) y la solución resultante se agitó durante 75 minutos y seguidamente se evaporó. El residuo se dividió en partes entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y se secaron (Na_2SO_4). La evaporación del disolvente proporcionó un sólido que se cristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (7,33 g), p.f. 101-102°C. Encontrado: C, 63,85; H, 4,86; N, 12,37. $C_{18}H_{17}N_3O_4$ requiere: C, 63,71; H, 5,05; N, 12,38%.

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente.



R ¹	R ²	Y	p.f. °C	Datos analíticos
1-imidazolilo	H	5-nitro	152-154	Encontrado: C,58,88; H,5,01; N,17,07; $C_{16}H_{16}N_4O_4$ requiere: C,58,53; H,4,91; N,17,07%.
1-imidazolilo	CH ₃	5-nitro	150-151	Encontrado: C,59,82; H,5,28; N,16,41; $C_{17}H_{18}N_4O$ requiere: C,59,64; H,5,30; N,16,37%.
1-imidazolilo	CH ₃	5-(E)-PhCH ₂ O ₂ CCH=CH-	113-116	Encontrado: C,70,97; H,5,95; N,9,12; $C_{12}H_{27}N_3O_4$ requiere: C,70,88; H,5,95; N,9,19%.
1-imidazolilo	CH ₃	4-(E)-PhCH ₂ O ₂ CCH=CH-	-	Encontrado: C,70,88; H,5,90; N,8,91; $C_{27}H_{27}N_3O_4$ requiere: C,70,88; H,5,95; N,9,19%.
3-piridilo	H	5-(E)-t-BuO ₂ CCH=CH-	-	Encontrado: C,71,04; H,6,67; N,6,43; $C_{25}H_{28}N_2O_4$ requiere: C,71,40; H,6,71; N,6,66%.
3-piridilo	H	5-(E)-t-BuO ₂ CCH=CH-	86-88	C,71,69; H,5,69; N,6,77 $C_{25}H_{28}N_2O_4$ requiere: C,71,40; H,6,71; N,6,66%.

La reacción de 5-nitro-indol (3,0 g) con acrilato de metilo (2,29 g) en presencia de t-butoxido de potasio (0,258 g) y bromuro de tetrabutilamonio según el método de la Preparación 19 proporcionó el compuesto del título (3,0 g), p.f. 97-99°C. Encontrado: C, 57,86; H, 4,84; N, 10,78. $C_{12}H_{12}N_2O_4$ requiere: C, 58,06; H, 4,87; N, 11,28%.

Preparación 21

5-(2-Carbozietil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoato de metilo

Una solución de (E)-3-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-(2-metoxycarboniletil)-2-metil-1H-indol-5-il]-2-propenoato de bencilo (2,0 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente y 4,5 atm. en presencia de 10 % de paladio sobre carbono (0,20 g) hasta que la reacción estuvo completa (5 horas). La mezcla se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado y los líquidos de lavado combinados se evaporaron y el residuo se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título (1,52 g), p.f. 134-137°C. Encontrado: C, 65,31; H, 6,35; N, 10,70. $C_{20}H_{23}N_3O_4$ requiere: C, 65,02; H, 6,28; N, 11,38%.

Preparación 22

4-(2-Carbozietil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoato de metilo

La hidrogenación de (E)-3-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-(2-metoxycarboniletil)-2-metil-1H-indol-4-il]-2-propenoato de bencilo (1,40 g) en presencia de 10 % de paladio sobre carbono (0,15 g) según el método de la Preparación 21 proporcionó el compuesto del título (0,82 g), p.f. 136-138°C.

δ (DMSO d_6): 2,34(2H,t), 2,57(3H,s), 2,74(2H,t), 2,96(2H,t), 3,54(3H,s), 4,40(2H,t), 5,32(2H,s), 6,78(1H,d), 6,82(1H,s), 6,90(1H,s), 6,98(1H,dd), 7,29(1H,d), 7,43(1H,s).

Preparación 23

1-(2-Metoxycarboniletil)-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-5-propanoato de t-butilo

Una mezcla de (E)-3-[1-(2-metoxycarboniletil)-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-5-il]-2-propenoato de t-butilo (7,86 g), 10 % de paladio sobre carbono (0,70 g) y formiato de amonio (5,60 g) en una mezcla de metanol (40 ml) y tetrahidrofurano (40 ml) se calentó a 60°C durante 3 horas y seguidamente se enfrió. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con metanol. El filtrado y los líquidos de lavado se combinaron y se evaporaron, y el residuo se dividió en partes entre agua y éter. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con éter. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y se secaron ($MgSO_4$). La evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (7,80 g). Encontrado: C, 70,51; H, 6,98; N, 6,54. $C_{25}H_{30}N_2O_4$ requiere: C, 71,06; H, 7,16; N, 6,63%.

Preparación 24

1-(2-Metoxycarboniletil)-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-4-propanoato de t-butilo

El tratamiento de (E)-3-[1-(2-metoxycarboniletil)-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-4-il]-2-propenoato de t-butilo (5,15 g) con 10 % de paladio sobre carbono (0,50 g) y formiato de amonio (7,71 g) según el método de la Preparación 23 proporcionó el compuesto del título (4,67 g), p.f. 80-82°C. Encontrado: C, 71,43; H, 7,06; N, 6,35. $C_{25}H_{30}N_2O_4$ requiere: C, 71,06; H, 7,16; N, 6,63%.

Preparación 25

5-(2-Carbozietil)-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo

Se añadió ácido trifluoroacético (15 ml) a una solución agitada de 1-(2-metoxycarboniletil)-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-5-propanoato de t-butilo (7,60 g) en diclorometano seco (100 ml) a temperatura ambiente, y la agitación se continuó durante 18 horas. La solución se evaporó y el residuo formó una mezcla azeotrópica con tolueno y seguidamente se disolvió en acetato de etilo. Se añadió lentamente una solución saturada de bicarbonato de sodio con agitación hasta que el pH de la capa acuosa fue 4-5. La capa orgánica se separó seguidamente, se lavó con agua y se secó ($MgSO_4$). El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título (5,70 g), p.f. 108-110°C. Encontrado: C, 68,80; H, 6,16; N, 7,57%. $C_{21}H_{22}N_2O_4$ requiere: C, 68,83; H, 6,05; N, 7,65%.

Los compuestos siguientes se prepararon análogamente a partir del correspondiente éster t-butilico.

ES 2 121 223 T3

Preparación 26

5-(2-Carboxietil)-2-metil-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo

5 Una mezcla de ácido (E)-3-[1-(2-metoxycarboniletil)-2-metil-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-5-il]-2-propenoico (2,02 g), 10% de paladio sobre carbono (0,20 g) y formiato de amonio (1,68 g) en metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se calentó a 60°C durante 4 horas y seguidamente se enfrió y se filtró. El residuo se lavó con metanol y el filtrado y los líquidos de lavado se combinaron y se evaporaron. El residuo se trituró con ácido acético diluido para proporcionar un sólido gomoso. El sólido se separó por
10 filtración y se llevó a ebullición con éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino (1,79 g), p.f. 144-146°C. Encontrado: C, 69,60; H, 6,20; N, 7,16. $C_{22}H_{24}N_2O_4$ requiere: C, 69,45; H, 6,36; N, 7,37%.

Preparación 27

4-(2-Carboxietil)-2-metil-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo

El tratamiento de 1-(2-metoxycarboniletil)-2-metil-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de bencilo (6,45 g) con paladio sobre carbono (0,65 g) y formiato de amonio (8,90 g) según el método de la Preparación 26 proporcionó el compuesto del título (3,76 g), p.f. 165-167°C. Encontrado: C, 69,43; H, 6,42; N, 7,37. $C_{22}H_{24}N_2O_4$ requiere: C, 69,45; H, 6,36; N, 7,37%.

Preparación 28

25 5-(2-Benciloxycarbonilaminoetil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoato de metilo

Se añadió difenilfosforil-azida (0,744 g) a una mezcla de 5-(2-carboxietil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoato de metilo (1,0 g) y trietilamina (0,274 g) en dioxano seco (5 ml) a 50°C. La solución se calentó seguidamente a 100°C durante 1 hora para proporcionar una solución transparente. Se añadió alcohol bencílico (0,352 g) y la solución se calentó a 100°C durante 20 horas adicionales y seguidamente se evaporó. El residuo se dividió en partes entre acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó ($MgSO_4$). El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (97:3) como eluyente. Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma
35 de una goma (0,41 g). Encontrado: C, 68,12; H, 6,41; N, 11,23. $C_{27}H_{30}N_4O_4$ requiere: C, 68,33; H, 6,37; N, 11,81%.

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente usando alcohol bencílico o bien t-butanol.

Preparación 29

5-(2-t-Butoxicarbonilaminoetil)-2-metil-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo

Se añadió difenilfosforil-azida (3,99 g) a una mezcla agitada de 5-(2-carboxietil)-2-metil-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo (5,00 g) y trietilamina (1,46 g) en t-butanol seco (30 ml) y la mezcla se calentó a 100°C durante 18 horas y seguidamente se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano, y la solución se lavó dos veces con agua y se secó (MgSO₄). El disolvente se evaporó y el residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice. Una elución con diclorometano y la evaporación de las fracciones de producto proporcionaron el compuesto del título en forma de una goma (4,51 g), R_f 0,35 (SS4).

δ (CDCl₃): 1,42(9H,s), 2,37(3H,s), 2,73(2H,t), 2,82(2H,t), 3,36(2H,m), 3,68(3H,s), 4,05(2H,s), 4,39(2H,t), 4,50(1H,br), 7,00(1H,d), 7,10-7,25(3H,m), 7,41(1H,d), 8,39(1H,d), 8,50(1H,s).

Preparación 30

4-(2-t-Butoxicarbonilaminoetil)-2-metil-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo

El tratamiento de 4-(2-carboxietil)-2-metil-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo (3,70 g) con difenilfosforil-azida (2,95 g), trietilamina (1,08 g) y t-butanol (30 ml) como se describió en la Preparación 29 proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (3,46 g), R_f 0,5 (SS2).

δ (CDCl₃): 1,44(9H,s), 2,37(3H,s), 2,77(2H,t), 2,87(2H,t), 3,23(2H,m), 3,68(3H,s), 4,28(2H,s), 4,45(2H,t), 4,53(1H,br), 6,82(1H,d), 7,10-7,13(2H,m), 7,21(1H,d), 7,29(1H,d), 8,38-8,42(2H,m).

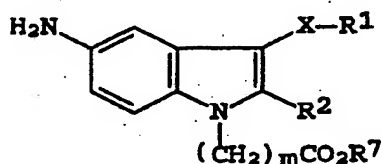
Preparación 31

5-Amino-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo

Una mezcla de 5-nitro-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo (1,20 g) y 10% de paladio sobre carbono (120 mg) en metanol (75 ml) se hidrogenó a 50°C y 4,5 atm. hasta que la reducción se completó (2 horas). La mezcla se filtró y el catalizador se lavó bien con metanol. El filtrado y los líquidos de lavado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (1,05 g), R_f 0,2 (SS2).

δ (CDCl₃): 2,76(2H,t), 3,45(2H,br), 3,63(3H,s), 3,98(2H,s), 4,32(2H,t), 6,65-6,68(1H,dd), 6,72(1H,d), 6,77(1H,s), 7,11(1H,d), 7,14-7,18(1H,m), 7,48-7,51(1H,m), 8,42-8,44(1H,m), 8,56(1H,d).

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente en forma de aceites.



R ¹	X	R ²	m	R ⁷	Datos analíticos
1-imidazolilo	CH ₂	H	2	CH ₃	R _f 0,7(SS5). δ (CDCl ₃): 2,83(2H,t), 3,47(2H,br), 3,67(3H,s), 4,38(2H,t), 5,19(2H,s), 6,68(1H,d), 6,71-6,74 (1H,dd), 6,96(1H,s), 7,06(1H+1H,s), 7,15(1H,d), 7,59(1H,s).

6,86(1H,s), 6,95(1H,d), 7,04(1H,s), 7,17(1H,m), 7,24(1H,d), 7,42(1H,s).

Preparación 34

5 5-(2-Aminoetil)-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo

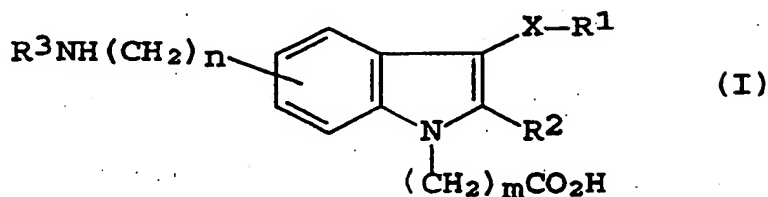
Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución agitada de 5-(2-t-butoxicarbonilaminoetil)-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo (5,0 g) en diclorometano seco (50 ml) y la solución se agitó durante 3 horas. Seguidamente se añadieron 5 ml adicionales de ácido trifluoroacético y la agitación se continuó durante 2 horas adicionales. La solución se evaporó y el residuo se dividió en partes entre diclorometano y amoníaco acuoso diluido. La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron. Se añadió agua (aproximadamente 50 ml) y seguidamente ácido acético suficiente para ajustar el pH a aproximadamente 4. La solución se lavó dos veces con acetato de etilo y seguidamente se hizo básica con solución acuosa concentrada de amoníaco. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano y los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma (2,51 g), R_f 0,15 (SS3).

δ (CDCl₃): 1,39(2H,s), 2,80-2,86(4H,m), 2,98(2H,t), 3,67(3H,s), 4,08(2H,s), 4,42(2H,t), 6,83(1H,s), 7,08(1H,d), 7,20(1H,m), 7,27-7,29(2H,m), 7,54(1H,d), 8,45(1H,d), 8,59(1H,s).

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



15 o una sal o éster biolábil farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R¹ es H; alquilo C₁-C₄; fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno y CF₃; o es 1-imidazolilo, 3-piridilo o 4-piridilo;

20 R² es H o alquilo C₁-C₄;

25 R³ es SO₂R⁴ ó COR⁴ en donde R⁴ es alquilo C₁-C₆, perfluoroalquil C₁-C₃-(CH₂)_p, cicloalquil C₃-C₆-(CH₂)_p, R¹¹(CH₂)_p ó R¹²-(CH₂)_p, siendo p 0, 1 ó 2; o R⁴ puede ser NR⁵R⁶ en donde R⁵ es H ó alquilo C₁-C₄ y R⁶ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ ó R¹¹, ó R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que puede incorporar opcionalmente un enlace doble carbono-carbono o un enlace de heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, NH, N(alquilo C₁-C₄) y N(alcanoilo C₁-C₅);

30 X es CH₂ ó un enlace directo, con la condición de que cuando R¹ es 1-imidazolilo, entonces X es CH₂;

m es 2 ó 3;

n es 0, 1 ó 2;

35 R¹¹ es fenilo o naftilo, grupos que están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halo, CF₃, OCF₃ y CN;

R¹² es furilo, tienilo o piridilo, grupos que están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halo, CF₃, OCF₃ y CN;

40 y en donde el grupo (CH₂)_nNHR³ está unido en la posición 5 cuando n es 0 ó 1, o en la posición 5 ó 4 cuando n es 2.

45 2. Un compuesto, sal o éster biolábil farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo o piridilo opcionalmente sustituidos, R² es H, R³ es SO₂R⁴ en donde R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido, X es CH₂, m es 2, n es 0 ó 2 y (CH₂)_nNHR³ está unido en la posición 5.

50 3. Un compuesto, sal o éster biolábil farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que R¹ es piridilo, R² es H, R³ es SO₂R⁴ en donde R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido o R³ es COR⁴ en donde R⁴ es alquilo, X es CH₂, m es 2, n es 2 y (CH₂)_nNHR³ está unido en la posición 4.

55 4. Un compuesto, sal o éster biolábil farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que R¹ es 4-fluorofenilo, R³ es arilsulfonilo, X es CH₂, m es 2, n es 0 y (CH₂)_nNHR³ está unido en la posición 5, o en el que R¹ es piridilo, R³ es 3-metilbutanoilo, X es CH₂, m es 2, n es 2 y (CH₂)_nNHR³ está unido en la posición 4.

5. Uno cualquiera de los siguientes compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables:

(i) 5-[2-((4-fluorofenilsulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo;

60 (ii) 5-((4-fluorofenilsulfonil)amino)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo;

- (xxxvi) ácido 5-[(4-fluorofenilsulfonil)amino]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-butanoico;
- (xxxvii) ácido 5-[2-((4-fluorofenilsulfonil)amino)etil]-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoico;
- 5 (xxxviii) ácido 4-[2-((4-fluorofenilsulfonil)amino)etil]-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoico;
- (xxcix) ácido 5-[2-((4-fluorofenilsulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoico;
- 10 (xl) ácido 5-[2-((metilsulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoico;
- (xli) ácido 5-[2-((dimetilaminosulfonil)amino)]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoico;
- (xlii) ácido 5-[2-((3-metilbutanoil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoico;
- 15 (xliii) ácido 5-[2-((ciclopropilacetil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoico;
- (xliv) ácido 4-[2-((4-fluorofenilsulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoico;
- (xlv) ácido 5-[2-((dimetilaminosulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoico;
- 20 (xlvi) ácido 5-[2-((3-metilbutanoil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoico;
- (xlvii) ácido 5-[2-((4-fluorofenilsulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoico;
- (xlviii) ácido 5-[2-((4-yodofenilsulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoico;
- 25 (xlix) ácido 5-[2-((4-trifluorometilfenilsulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoico;
- (l) ácido 4-[2-((4-fluorofenilsulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoico;
- 30 (li) ácido 5-[(4-clorofenilsulfonil)amino]-1H-indol-1-propanoico;
- (lii) ácido 5-[(4-fluorofenilsulfonil)amino]-1H-indol-1-propanoico;
- (liii) ácido 3-(4-fluorofenil)metil-5-[(fenilsulfonil)amino]-1H-indol-1-propanoico;
- 35 (liv) ácido 3-(4-fluorofenil)metil-5-[(4-trifluorometilfenilsulfonil)amino]-1H-indol-1-propanoico;
- (lv) ácido 3-(4-fluorofenil)metil-5-[(4-metoxifenilsulfonil)amino]-1H-indol-1-propanoico;
- (lvi) ácido 3-(4-fluorofenil)metil-5-[(4-metilfenilsulfonil)amino]-1H-indol-1-propanoico;
- 40 (lvii) ácido 5-[(4-fluorofenil)sulfonil]amino-2,3-dimetil-1H-indol-1-propanoico.

6. Un compuesto, sal o éster según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está radiomarcado.

45 7. Un compuesto, sal o éster según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para ser usado como un medicamento.

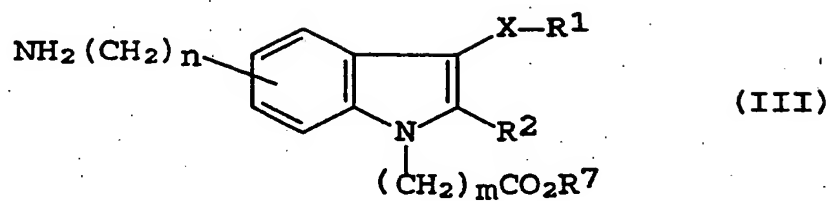
50 8. Una composición farmacéutica o veterinaria, que comprende un compuesto, sal o éster según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un inhibidor de tromboxano A₂-sintetasa.

9. Un compuesto, sal o éster según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para ser usado en la elaboración de un medicamento útil en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o trastornos mediados por tromboxano A₂ o prostaglandina H₂.

55

60

14. Un compuesto de fórmula (III):



como se definió en la reivindicación 12.

55

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

60

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.